

BOLETIN

Red Sudamericana de Atención Farmacéutica

(<http://www.redsaf.org/index.php?pag=boletin>)


Colaborando con la investigación, investigando para salvar vidas

VOLUMEN 1, Nº 3

EDICION: 2007

Artículos Recibidos

Programa de detección de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes hospitalizados del Hospital Clínico Regional Valdivia: Experiencia de 6 meses

Mónica Kyonen L.¹, Claudia Caro² 

¹ Químico Farmacéutica. Unidad de Farmacia, Hospital Clínico Regional Valdivia.

² Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Escuela de Química y Farmacia, Universidad Austral de Chile.

Resumen

Antecedentes: Se ha demostrado que ningún tratamiento eficaz, está desprovisto de reacciones adversas a medicamentos (RAM), como también el costo que involucra el manejo de ellas. Esta situación nos ha motivado implementar un sistema de detección y notificación de sospechas de RAM en el Hospital Clínico Regional de Valdivia (HCRV). Objetivo: Implementar y evaluar un Programa de Farmacovigilancia en el HCRV. Método: Estudio observacional descriptivo, con estadía de 6 meses en los servicios clínicos medicina, pediatría y oncología, en tres etapas. a) Difusión informativa del programa. b) Detección de sospechas de RAM por notificación espontánea, diagnósticos y prescripciones alertantes, que fueron enviadas al CENIMEF (formulario amarillo). c) Seguimiento de los pacientes con RAM caracterizando éstas y describiendo los costos directos involucrados en su manejo. Resultados: 65 notificaciones de RAM, representó un aumento del 80%. Lo más reportados: Antineoplásicos n=25 (32,1%) y antibióticos n=24 (30,8%). Dermatológicas n=30 (39%) y gastrointestinales n=10 (12,9%). Servicios clínicos: Medicina n=30 (46,2%) y Segunda infancia n=21 (32,3%). Médicos n=32 (49,2%) y Químicos Farmacéuticos n=28 (43,1%). La detección de RAM: notificación espontánea n=41 (63,0%). El costo total fue de \$ 2.728.015,78. Conclusión: La estadía del Químico Farmacéutico en los servicios clínicos, permitió detectar y notificar mayor número de RAM, sensibilizando a profesionales de la salud en la necesidad de implementar programas de farmacovigilancia, que contribuyan a hacer un uso seguro de los medicamentos que prescriben y estar en alerta a los eventos no deseados que ocurren durante la estadía de los pacientes hospitalizados en el HCRV.

Palabras claves: Notificación RAM, servicios clínicos de hospitalizados pediátricos y adultos, caracterización de RAM, sospechas de RAM

Introducción

Actualmente las reacciones adversas a medicamentos constituyen un problema de salud pública de gran magnitud. Un metaanálisis de estudios sobre RAM, estima que las RAM son responsables del 1-3% de las consultas de atención primaria, el 3-4% de las consultas en los servicios de urgencias de hospitales y el 3-6% de los ingresos hospitalarios. Entre los pacientes hospitalizados, una proporción que oscila entre el 10 % y el 30 %, desarrollan reacciones adversas durante su estadía hospitalaria, lo que con frecuencia tiende a prolongarla. Además, el 0,32% de los pacientes hospitalizados fallecen a consecuencia de ellas ([Lazarou et al, 1998](#); [De Abajo et al, 2000](#); [Laporte et al, 2001](#)). La Organización Mundial de la Salud (OMS) el año 2001 definió Reacción Adversa a Medicamento (RAM) como: "cualquier respuesta al uso de un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que se produce a dosis normalmente administradas en seres humanos con fines de diagnóstico, profilaxis, tratamiento o modificación de una función fisiológica".

Artículos Recibidos

A pesar del esfuerzo realizado por las compañías farmacéuticas por identificar las reacciones adversas de un medicamento antes de ser aprobado para su comercialización, las RAM más severas por lo general no pueden ser detectadas en estos estudios y las reacciones adversas que ocurren con el uso crónico de medicamentos no son detectadas en un ensayo clínico de tiempo relativamente corto (Gad, 2002). El balance de los efectos beneficiosos y nocivos de los medicamentos ha sido una continua preocupación a medida que la medicina y la farmacoterapia progresan. El desastre de la Talidomida en Alemania el año 1961 (OMS, 2004; Figueras et al, 2002) ha tenido consecuencias que llevan a reevaluar la metodología para el estudio de efectos adversos y regular la seguridad de los medicamentos nuevos. Así, la Farmacovigilancia es definida como “ la ciencia y actividades relacionadas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de medicamentos, productos biológicos, productos herbáceos y otros problemas relacionados” (OMS, 2001).

Chile, fue aceptado por la OMS en marzo de 1996, siendo el 5º país latinoamericano en incorporarse al programa internacional de farmacovigilancia. El Programa Chileno de Farmacovigilancia se lleva a cabo a través del Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF), dependiente del Instituto de Salud Pública (ISP) del Ministerio de Salud. La notificación voluntaria de sospechas de RAM se lleva a cabo a través de un formulario diseñado por el CENIMEF, denominado “Formulario amarillo”. (Anexo N° 1). Las reacciones adversas a medicamentos pueden resultar en un aumento de la morbilidad, admisiones hospitalarias y muerte, agregando billones de dólares anuales al gasto de salud; y es que no sólo constituye un problema de terapia farmacológica, sino también un desembolso económico, ya sea para el paciente como para la institución hospitalaria (Backstrom et al, 2002; Goldwater et al, 1996). El presente trabajo se centra en la recogida de datos sobre sospechas de RAM, con la intención de implementar y evaluar un Programa Farmacovigilancia, considerando este centro asistencial (Hospital Clínico Regional Valdivia) un punto importante de detección de RAM, tanto por el volumen de asistencia prestada como por la formación del personal facultativo del mismo.

Materiales y Método

Diseño del programa

La metodología de trabajo consistió en un estudio observacional descriptivo prospectivo de los pacientes hospitalizados, a través de una estadía de 6 meses comprendidos entre Abril y Septiembre del 2005 en los servicios de Medicina, Pediatría (2ª infancia, lactante, UCI pediátrica) y Oncología, abarcando un total de 200 camas.

Criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos, sin límite de edad, pacientes que presentaron una sospecha de RAM durante su estadía hospitalaria y aquellos que fueron hospitalizados por motivo de ella.

Criterios de exclusión: Intoxicaciones medicamentosas, pacientes de otros servicios clínicos, errores de medicación.

Primera Etapa: Difusión del programa a los profesionales del establecimiento.

- Afiche de promoción sobre el programa, distribuidos en cada servicio clínico (Fig. N° 1).
- Gestiones con el comité de farmacia, para la implementación de un sistema de alerta, usando una etiqueta amarilla autoadhesiva para ser puesta en las fichas clínicas de pacientes que se sospecha han presentado RAM. (Fig. N° 2)
- Un folleto explicativo de la farmacovigilancia dirigido a los profesionales de la salud (Fig N° 3).
- Dos formularios amarillos de notificación, en talonarios de recetas.
- Un logo de identificación del Programa de Farmacovigilancia en el HCRV. (Fig. N° 4).

FIGURA N° 1

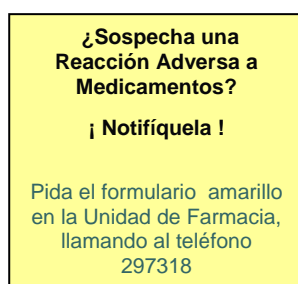


FIGURA N° 2



FIGURA N° 3

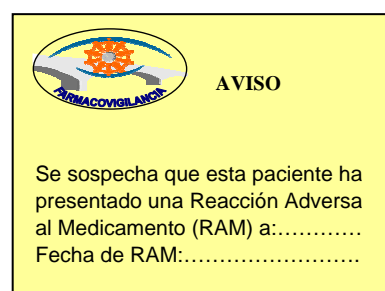


FIGURA N° 4



Artículos Recibidos

Programa de detección de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes hospitalizados del Hospital Clínico Regional Valdivia: Experiencia de 6 meses

Mónica Kyonen L. ¹, Claudia Caro ²

¹ Químico Farmacéutica. Unidad de Farmacia, Hospital Clínico Regional Valdivia.

² Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Escuela de Química y Farmacia, Universidad Austral de Chile.

Segunda Etapa: Puesta en marcha del programa de notificación de sospechas de RAM

- Estadía en los servicios clínicos Medicina, Pediatría (Segunda infancia, Lactante, UCI pediátrica) y Oncología y revisión diaria de las recetas prescritas por médicos de los servicios clínicos involucrados.
- Recolección y notificación de las RAM al CENIMEF del ISP, mediante métodos de detección: (Bardán *et al*, 2000) Notificación voluntaria o espontánea, Prescripciones alertantes, Diagnósticos alertantes y registro de la información en la base de datos.

Tercera Etapa: Caracterización de sospechas de RAM y descripción del costo involucrado en su manejo.

- Se hizo entrega a los profesionales notificadores, la información enviada por el CENIMEF, en respuesta a las notificaciones efectuadas (retroalimentación).

Resultados y Discusión

Durante el periodo de estudio, se realizaron 65 sospechas de RAM que fueron consideradas en el seguimiento clínico. Respecto a la retroalimentación realizada a los profesionales notificadores, se decepcionaron desde el CENIMEF, los informes con información referente a la RAM reportada. Considerando como antecedente las 83 notificaciones realizadas desde el año 1999 hasta el 2004, los resultados obtenidos con la estadía del farmacéutico en los servicios clínicos, son notablemente favorables. Se puede inferir, que si el promedio de notificaciones desde el año 1999 al 2004 fue de 13,8 casos, con la implementación del programa durante el 2005 alcanzó a los 89 casos notificados, vale decir una diferencia de 75,2 casos más, lo que corresponde a un aumento del 84,8%, pues fueron superados durante los 6 meses en que se desarrolló la estadía en el año 2005 (Grafico N° 1). Se hace una estratificación por género y edad de acuerdo a lo establecido por el MINSAL, la mayoría fue de sexo masculino (55,4%) con 36 casos, el grupo de los adolescentes presentó 5 casos de RAM notificadas (7,6 %), los adultos mayores presentaron 16 casos notificados lo que correspondió al 24,6 %. Los adultos y niños fueron los que presentaron mayor número de sospechas de RAM, con 21 (32,3%) y 23 (35,3%) casos respectivamente. Del total de pacientes que presentaron algún tipo de efecto adverso durante el estudio, podemos decir que en 54 (83,1%) casos, su aparición fue durante la estadía hospitalaria, ya sea mientras recibían quimioterapia antineoplásica, o bien seguían algún tratamiento por motivo de una patología base que los tenía hospitalizados. Sin embargo, en 11 (16,9%) pacientes que fueron hospitalizados por motivo de la RAM, principalmente se trató de casos que fueron atendidos en emergencia pública, pero debido al carácter de la RAM eran internados para un mejor análisis y tratamiento del caso. Para cada RAM notificada se consignó los efectos o síntomas presentados en ella, de esta forma se registraron en 65 RAM un total de 110 efectos o síntomas, dando como resultado un promedio de 1,7 manifestaciones por RAM. La detección de las sospechas de RAM fue principalmente a través de notificación espontánea 41 casos (63,0%). Las RAM dermatológicas fueron las más frecuentes (30 casos), con predominio de rash eritematoso, en concordancia con lo descrito en la literatura. Los servicios clínicos que presentaron mayor frecuencia de notificaciones fueron Medicina 30 (46,2%) y Segunda infancia 21(32,3%). Del total de notificaciones, 32 (49,2%) fueron efectuadas por médicos, 28 (43,1%) por químicos farmacéuticos y 5 (7,7%) por enfermeras, hecho que se ve reflejado en el aumento de notificaciones por parte de médicos y enfermeras, al compararlo con lo acontecido en años anteriores. En relación a la gravedad de las RAM, las que presentaron mayor frecuencia fueron las moderadas con 48 casos (62,3%). Sin embargo, cabe destacar que un paciente (1,3%) presentó una RAM de carácter letal. Los antineoplásicos fueron los más notificados con 25 (32,1%) casos, seguido de los antibióticos en 24 (30,8%) (Tabla N° 1). Referente al manejo de las RAM, el uso de tratamiento farmacológico (34,3%) y la suspensión del fármaco sospechoso (30,8%), fueron las acciones más desarrolladas. A diferencia del cambio de terapia, medida ejecutada en sólo 11 (7,7%) casos (Grafico. N° 2). Este trabajo logró cuantificar los costos directos implicados en el manejo de RAM, los cuales resumen un total de \$ 2.728.015,78 (Tabla N° 2).

Artículos Recibidos

Gráfico Nº 1: Notificación de sospechas de RAM en servicios clínicos (abril – sept. 1999 – 2005)

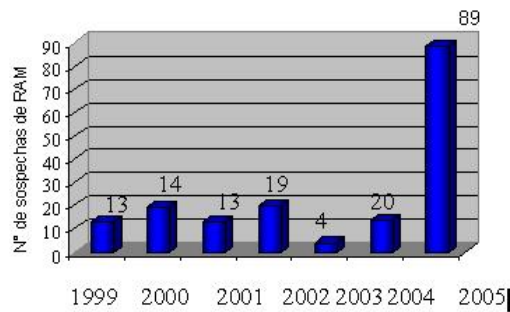


Tabla Nº 1 Grupos terapéuticos de fármacos sospechosos y manifestaciones clínicas de las RAM

Nº de Sospechas de RAM notificadas: 65 Nº de manifestaciones: 110

| Manifestaciones Clínicas | Antineoplásicos | Antibióticos | AINES | Antimicóticos | Corticoides | Antianginosos | Hipoglucemiantes | Antipsicóticos | Ag.hematopoyéticos | Anticépticos | Antidepresivos | Inmunosupresores | Anticonvulsivantes | Sustitución hormonal | Anticoagulantes | Antihipertensivos | Cardiotónicos | Broncodilatadores | Antigotosos | Hipocolesterolémiantes | Totales | |
|--|-----------------|--------------|----------|---------------|-------------|---------------|------------------|----------------|--------------------|--------------|----------------|------------------|--------------------|----------------------|-----------------|-------------------|---------------|-------------------|-------------|------------------------|----------|------------|
| Efectos Gastrointestinales | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gastritis (náuseas, vómitos) | 2 | 1 | 2 | | | | 1 | | | 1 | | 1 | 1 | 1 | | | 1 | | | | | 11 |
| Dolor abdominal | 1 | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | 1 | | | | | 4 |
| Diarrea | 1 | | 2 | | | | | | | | | | 1 | | | | | | | | | 3 |
| Constipación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Reflujo gastroesofágico | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Subtotal | 4 | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 |
| Efectos en Sistema Nervioso Central | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fiebre | 1 | 2 | | | | | | | 2 | | | | | | | | | | | | | 3 |
| Contractura muscular | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 2 |
| Escalofríos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 2 |
| Cefalea intensa | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 2 |
| Nerviosismo | | | | | | | 2 | | | | | | | | | | | | | | | 2 |
| Marcha neuropática | | | | | | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Arreflexia | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Secreción inadecuada de ADH | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Decaimiento | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Subtotal | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| Efectos Hepáticos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aumento de transaminasas | 1 | 2 | | 1 | 1 | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | 6 |
| Hipoglucemia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 2 |
| Hiperlipemia | | | | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Subtotal | 1 | 2 | 0 | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| Efectos Respiratorios | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Disnea | 1 | 2 | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 4 |
| Estridor respiratorio | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Tos irritativa | | | | | | | | | | | | | | | | 1 | | | | | | 1 |
| Neumonitis | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Subtotal | 3 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Efectos Cardiovasculares | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Taquicardia | 2 | | | | | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | 4 |
| Cianosis | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 | | | | 3 |
| Subtotal | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Efectos Hematológicos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hipofibrinogenemia | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 3 |
| Hiperfibrinogenemia | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Púrpura trombocitopénica | | | | | | | | | | | 1 | | | | | | | | | | | 1 |
| Neutropenia-megacariocitopenia | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Subtotal | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Total de Eventos Adversos por grupo terapéutico | 37 | 33 | 8 | 3 | 2 | 3 | 7 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 113 |

Artículos Recibidos

Gráfico Nº 2 Acciones desarrolladas en el manejo de las sospechas de RAM notificadas durante el estudio

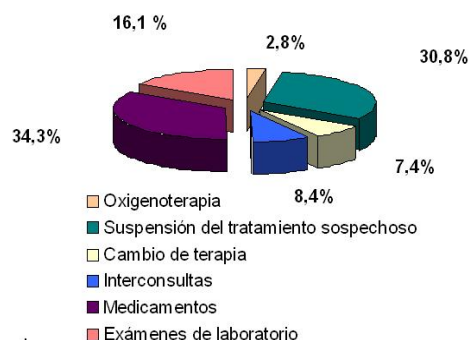


Tabla Nº 2 Costo de los recursos sanitarios empleados en el manejo de las sospechas de RAM

| Tipo de costo | Valor total | % |
|-------------------------|------------------|------------|
| Medicamentos | 325.985 | 12 |
| Exámenes de laboratorio | 531.720 | 19,5 |
| Interconsulta | 69.310 | 2,5 |
| Hospitalización | 1.666.000 | 61,1 |
| Oxigenoterapia | 135.000 | 4,9 |
| Total | 2.728.015 | 100 |

Conclusiones

La instauración de un Programa de Farmacovigilancia, permite detectar y notificar un mayor número de RAM, esto indica que la estadía del farmacéutico en los servicios clínicos juega un rol importante en la identificación de RAM.

El servicio de farmacia ha impulsado una actividad de reportar las sospechas de RAM en forma pasiva tratando de concienciar, difundir a los demás profesionales del equipo de salud en la necesidad de comunicar cualquier tipo de RAM, a través de la incorporación de un profesional farmacéutico en la pesquisa de RAM, esperando extender esta actividad hacia otros profesionales pertenecientes a otros servicios clínicos comprometidos en utilizar de manera racional y segura los medicamentos de uso hospitalario en nuestros pacientes.

Agradecimientos

Dra. Q.F. Cecilia Morgado (Jefe CENIMEF) y Dra. Q.F. Ximena Gonzalez, CENIMEF, Instituto de Salud Pública de Chile, por otorgarnos información sobre el funcionamiento de un programa de farmacovigilancia.

Referencias Bibliográficas

1. Ajayi F.O., Perry J. (2000) "Adverse drug reactions: a review of relevant factors". *J Clinic Pharmacology*. 40, 1093-1101.
2. Arancibia A., Cid E., Domecq C., Paulos C., Pezzani M., Pinilla E., Rojas M., Ruiz I., Vargas M. (1998) "Fundamentos de Farmacia clínica". Facultad de ciencias químicas y farmacéuticas, Universidad de Chile, capítulo Reacciones adversas a medicamentos, 309-328.
3. Aronson J.K., Ferner R.E. (2003) "Joining the Do TS : new approach to classifying adverse drug reactions". *BMJ* 327, 1222-1225.
4. Asselin B.L., Whitin J.C., Coppola D.J., et al. (2002): "Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations". *J Clin Oncol* 11 (9): 1780-6.
5. Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P., et al. (2002): "A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study". *Blood* 99 (6): 1986-94.
6. Bagheri, H., Frelezeau, F., Montastruc, J.L. (2000) "Adverse affects of locally applied drugs" *Therapie* JAN-Feb; 55 (1): 211-219.
7. Bardán B., Rodríguez I., López V., Fernández E., Freire A. (2000) "Implantación y seguimiento de un programa de farmacovigilancia: validación del método de trabajo". Servicio de Farmacia Hospital Arquitecto Marcide. Coruña, España.
8. Backstrom M., Mjorndal T. (2002) "Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses". *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 11, 647-650.
9. BC Cancer Agency. Care & Research. An Agency of the Provincial Health Services Authority. <http://www.bccancer.bc.ca/default.htm>
10. Bécares, J., Pérez, F., García, B., De juana, P., Bermejo, T., González, M. (2000) "Síndrome de hombre rojo por vancomicina en el lactante : descripción de un caso". Servicio de Farmacia, Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Madrid.

Artículos Recibidos

11. Bégaud B., Martin K., Fourrier A., Haramburu F. (1994) "Does age increase the risk of adverse drug reactions?". *BJ Clinic Pharmacology*. 32,675-682.
12. Bruce A., Ryan D., (2003) "Quimioterapia de Enfermedades Antineoplásicas. Fármacos Antineoplásicos". En: Hardman J., Limbird L., editores. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Décima Edición, Mc Graw-Hill Interamericana, 1405-1462.
13. Bruneau, S., Bruhat, C., Lagarce, L., Laine-Cessac, P. (2000) "Retrospective study of adverse drug reactions in the elderly: experience of regional center for pharmacovigilance". *Therapie* Nov-Dec; 56 (6): 785-791.
14. Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF) – Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). (2005) "Instructivo para completar la ficha sobre notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)".
15. Chutka R., Takahashi P., Hoel R. (2004) "Inappropriate medications for elderly patients" *Mayo Clin Proc*. 79, 122-139.
16. De Abajo F., Montero D. (2000) "Farmacovigilancia I: Origen, fines y estrategias". División de farmacoepidemiología y farmacovigilancia, Agencia Española del medicamento. Curso sobre el control de calidad de medicamentos y farmacovigilancia. Santa Cruz de la Sierra – Bolivia.
17. De Abajo F., Montero D., Madurga M., Palop R. (2000) "Análisis y gestión de riesgos en farmacovigilancia". División de farmacoepidemiología y farmacovigilancia, subdirección general de seguridad de medicamentos, Agencia Española del medicamento. Capítulo 11.
18. Doucet J., Jégo A., Noel D. (2002) "Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly". *Clin Drug Invest*. 22, 385-392.
19. Errecalde, M. F.; Prieto, M.; Aguirre, C.; Ayani, I.; Rodríguez –Sasiain, J.M. (1993) "Participación de los Farmacéuticos de hospital en la monitorización de reacciones adversas a medicamentos". Servicio de Farmacia, Hospital de Galdakao. Galdakao. Vizcaya. País Vasco.
20. Figueras A., Napchan B., Bergsten-Mendes G. (2002) "Farmacovigilancia Acción y Reacción". Sao Paulo, Brasil.
21. Florez J. (1997) "Farmacología Humana". Tercera edición, editorial Masson, capítulo 9, 155-164.
22. Gad S.C. (2002) "Postmarketing Safety evaluation : monitoring, assessing, and reporting of adverse drug responses (ADRs)". *Drug Safety Evaluation* 831-861.
23. Goldwater S.H. (1986) "Potential for Cost Saving Through Adverse Drug Reaction Monitoring". *Hosp Pharm*. 21, 925-929.
24. González G. (2004) "Fundamentos de farmacia clínica y atención farmacéutica". 1º edición, capítulo 9, 249 - 265.
25. Gruchalla R.S. (2000) "Clinical assessment of drug-induced disease". *The Lancet* 356, 1505-1511.
26. Hall P., Kuhn J. (1997) "Náusea y vómito. En: Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Temprano y Avanzado". Oncología Clínica. Primera Edición. Editorial El Manual Moderno. México.
27. Instituto Catalán de Farmacología. (1999) "Efectos indeseados: un coste no sólo económico". *Butlletí groc*; 12 (1): 4-6.
28. Jones T.A., Como J.A. (2003) "Assessment of medication errors that involved drug allergies at a University Hospital". *Pharmacotherapy* 23.
29. Knowles S.R., Uetrecht J., Shear N.H. (2000) "Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes". *The Lancet* 356, 1587-1591.
30. Mann R.D., Andrews E.B. (2002) "Pharmacovigilance". Capítulo 7, 77-95.
31. Meyer U.A. (2000) "Pharmacogenetics and adverse drug reactions". *The Lancet* 356, 1667-1671.
32. Mjorndal T., Boman M.D. (2002) "Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine". *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 11, 65-72.
33. Naranjo C.A., Busto U.E., Souich P. (1991) "Métodos en farmacología clínica". Patrocinado por OPS capítulo 14, 330-350.
34. Laporte JR, Tognoni G. (2001) "La evaluación de los efectos de los medicamentos". En: Laporte JR, ed. Principios básicos de la investigación clínica. Barcelona : Ediciones AstraZeneca, 1- 19.
35. Lazarou J., Pomeranz B., Correy P. (1998) "Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies". *Journal of the Medical Association, JAMA* Vol 279, 1200-1205.
36. Onder G., Pedone C., Landi F. (2002) "Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from Italian Group of Pharmacoepidemiology in the elderly". *JAGS* 50, 1962-1968.
37. Peters J. (1997) "Toxicidad Pulmonar. En: Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Temprano y Avanzado". Oncología Clínica. Primera Edición. Editorial El Manual Moderno. México.
38. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos (2004) "La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos".
39. Routledge P.A., O' Mahony M.S., Woodhouse K.W. (2003) "Adverse drug reactions in elderly patients". *J Clinic Pharmacology*. 57, 121-126.
40. Ruiz Caldes MJ., Magraner Gil J., Tordera Baviera M., Aznar Prats J., Pérez Jiménez M. (2000) "Farmacovigilancia: Importancia del Farmacéutico de Hospital". Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.
41. The Uppsala Monitoring Centre, OMS. (2002) "The importance of pharmacovigilance", Safety monitoring of medicinal products.
42. The Uppsala Monitoring Centre, OMS. (2001) "Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos", Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia.
43. Vervloet D., Durham S. (1998) "Adverse reactions to drugs: ABC of allergies". *BMJ* 316, 1511-1514.

Artículos Recibidos

El Proyecto Farmacovigilancia – Quito. Un paso más en el Ecuador para el estudio de las reacciones adversas a medicamentos

Juan-Carlos Maldonado



Unidad de Farmacología, Centro de Biomedicina, Universidad Central del Ecuador.
MD, MSc Investigador asociado. Unidad de Farmacología, Centro de Biomedicina. Quito – Ecuador

Resumen

El estudio de las reacciones adversas a medicamentos se considera relevante desde el punto de vista de la salud pública. En algunos países de América Latina existen programas establecidos de Farmacovigilancia; aunque en el Ecuador el marco legal para estas actividades existe desde 1990, hasta el momento un programa regular no ha logrado consolidarse, prácticamente no se han realizado estudios específicos sobre el tema y las publicaciones son demasiado escasas. Esto condiciona que la experiencia sea pobre y que se desconozca la frecuencia del problema en el medio local. Recientemente un nuevo proyecto ha sido puesto en marcha y algunos de los datos preliminares obtenidos se exponen en este manuscrito. El “Proyecto Farmacovigilancia – Quito”, busca contribuir con la experiencia local en el campo de la Farmacovigilancia y colaborar con el sistema nacional de salud, conforme lo establecido en el sustento legal actual.

Palabras clave

Reacciones adversas a medicamentos, Farmacovigilancia, América Latina, Ecuador.

Introducción

Una reacción adversa a medicamentos (RAM) se define como la presencia de cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de un medicamento, en las dosis normalmente utilizadas en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad ^[1,2].

Aunque varias clasificaciones han sido propuestas, una de las más útiles es aquella en la cual se diferencia entre RAM de tipo A (por *Aumentado*) y tipo B (por *Bizarro*). Las primeras se caracterizan por depender de la farmacodinamia del principio activo y se manifiestan como una exageración del efecto farmacológico, por lo que se pueden prever y prevenir; aunque su letalidad es baja, suelen ser las más frecuentes y provocan mayor impacto sanitario, principalmente porque pueden pasar desapercibidas o confundirse con un empeoramiento del curso clínico de una enfermedad. Las segundas son imprevisibles, no dependen del mecanismo de acción ni de la dosis; su frecuencia suele ser baja pero son mucho más graves, con mayor letalidad; debido a lo anterior despiertan rápidamente una sospecha diagnóstica causal. La idiosincrasia y la hipersensibilidad son los principales mecanismos de producción responsables de este tipo de reacciones adversas ^[1-4].

Recientemente a la clasificación anterior se han incorporado las categorías de RAM tipo C (por uso crónico [relación con tiempo y dosis]), tipo D (retardadas [tiempo relacionadas]), tipo E (por retirada [suspensión de uso]) y tipo F (por falla terapéutica inesperada), para de esta forma mejorar su diferenciación ^[4]. La categoría F sin embargo, podría causar menor eficiencia en los sistemas de Farmacovigilancia ^[5].

De los distintos estudios internacionales se ha estimado que ocurren en 5% de los pacientes tratados farmacológicamente ^[3], son la causa de entre el 3% y el 11% de las admisiones hospitalarias ^[6-8], en el medio hospitalario su prevalencia puede ser del 10% ^[9], con una incidencia intrahospitalaria entre el 5,2% y el 8,2% para las RAM graves ^[10] y del 10% al 20% para todos los tipos de efectos indeseados ^[11]. Datos como los anteriores revelan que las RAM son algo frecuente y constituyen uno de los mayores problemas de salud pública por el impacto sanitario que conllevan.

Artículos Recibidos

Farmacovigilancia: el estudio de las reacciones adversas a medicamentos

Por Farmacovigilancia se comprende al conjunto de métodos y actividades que tienen por finalidad identificar y valorar los efectos del uso agudo y crónico de los medicamentos en una población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos ^[12, 13]. Entre sus objetivos se destacan sobretodo: 1) detección temprana de RAM previamente desconocidas; 2) detección de aumentos en la frecuencia de RAM conocidas específicas; 3) identificación de factores que predisponen la aparición de una RAM y posibles mecanismos subyacentes; 4) estimación de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos; 5) difusión de información útil y relevante sobre RAM; 6) aumentar el conocimiento de los efectos indeseados; y, 7) promover un cambio cultural que fomente una mejor percepción de los medicamentos por parte de las autoridades, los profesionales y la población general.

Las distintas actividades de Farmacovigilancia comenzaron su desarrollo en Europa a partir de la tragedia de la talidomida ^[13, 14]. Uno de los métodos más ampliamente empleados es el de la notificación espontánea; aunque puede ser especialmente útil en detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas, adolece de algunos problemas (por ejemplo, infranotificación y notificación selectiva de RAM). Así, incluso en lugares con el método ya establecido la proporción notificada de reacciones graves puede no ser superior al 10% ^[13, 15]. Las limitaciones relacionadas con notificación espontánea motivaron que otras estrategias fueran desarrolladas, incluyendo el monitoreo intrahospitalario ^[6], el análisis de eventos adversos ligados a la prescripción ^[16], el abordaje mediante diseños epidemiológicos (cohortes y caso-control) tradicionales ^[17] y últimamente nuevos métodos como el caso-población ^[18].

Las RAM han sido objeto de atención en los países desarrollados desde el siglo pasado ^[13] y debido a la relevancia del tema se considera que un país que no posee un sistema nacional de Farmacovigilancia, refleja la poca seriedad con que trata el campo de los medicamentos dentro de su política de salud ^[19]. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en los países desarrollados, solamente unos pocos países de América Latina poseen programas de Farmacovigilancia establecidos y colaboran con el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud. Una reciente investigación sobre las publicaciones científicas producidas por países latinoamericanos en el campo de la Farmacovigilancia, logró identificar un total de 195 artículos procedentes de sólo 13 países latinoamericanos ^[20]. El 45,6% de los artículos correspondían a estudios farmacoepidemiológicos sobre RAM, de los cuales más de la mitad eran exclusivamente reportes de casos. El resto de las publicaciones identificadas correspondían básicamente a reportes educativos, revisiones del tema e información sobre centros de Farmacovigilancia.

Los reportes producidos por centros de Farmacovigilancia procedían solamente de 5 países (Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica y Venezuela), mientras que no se identificaron publicaciones generadas en República Dominicana, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Paraguay o Uruguay ^[20]. Estos datos sugieren que es fundamental continuar trabajando en la región, a fin de mejorar el desarrollo de la Farmacovigilancia. Dado que generalmente se dispone de pocos recursos, la implementación de redes de colaboración y la gestión de proyectos multicéntricos podrían colaborar en el proceso.

Farmacovigilancia: la experiencia en Ecuador

La experiencia en el Ecuador es todavía incipiente. Paradójicamente, en el país existe desde 1990 el marco legal para desarrollar actividades de Farmacovigilancia ^[21]. La base jurídica principal radica en el Decreto Ejecutivo No. 2007, publicado en el Registro Oficial No. 570 de 1990; mediante el cual se estableció la creación del Sistema Nacional de Atención Farmacoterapéutica, uno de cuyos subsistemas es el de Farmacovigilancia y Control Sanitario. Otra serie de acuerdos ministeriales establecen las funciones y responsabilidades para los distintos niveles sanitarios; estos documentos, aunque expresan las cosas de forma muy general, posibilitan el inicio de una implementación progresiva de un sistema de Farmacovigilancia ^[21]. Sin embargo, hasta la fecha no se ha logrado establecer un programa nacional.

El trabajo de Farmacovigilancia en el Ecuador se inició el 11 de noviembre de 1994, cuando bajo el auspicio de la Organización Panamericana de la Salud y del Proyecto "Apoyo a la Política Nacional de Medicamentos y Desarrollo de Servicios Farmacéuticos en la Zona Austral y Sur del Ecuador" (Ecuador/OPSOMS/Holanda), se inauguró el Centro Nacional de Farmacovigilancia con sede en el Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical (INHMT) "Leopoldo Izquierda Pérez" de la ciudad de Guayaquil ^[22]

Artículos Recibidos

En ese entonces, se planteó utilizar la metodología del reporte voluntario de reacciones adversas mediante la denominada Tarjeta Amarilla (diseñada de forma similar a modelos internacionales).

La difusión del programa se realizó mediante conferencias y participación en seminarios de hospitales, clínicas y universidades locales, con un alcance aparentemente circunscrito al territorio geográfico cercano al INHMT. Durante el año de 1995 se recibieron 14 notificaciones y para 1996 el número se incrementó a 64 sospechas de reacciones adversas. En 1997 se publicaron algunos datos obtenidos por el programa ^[22], sin describir la procedencia de los reportes, la gravedad de las RAM, las relaciones de causalidad y el resto de variables posibles de explotar. Los resultados de los años subsiguientes son desconocidos.

En 1999 el *Proyecto Ecuador/OPS-OMS/Holanda* pudo determinar que el programa inicial no era conocido por los profesionales sanitarios de casi la totalidad de las provincias ^[21]. Debido al pobre progreso y con el fin de apoyar una continuidad al proceso, se consideró importante realizar un nuevo impulso a las actividades; así, durante la segunda mitad de 1999 se concentraron algunas tareas en las provincias de Loja, El Oro y Zamora-Chinchipe, en procura de conformar un Centro Regional de Farmacovigilancia ^[21, 23, 24]. Lamentablemente, luego de concluir la denominada “fase de capacitación e integración de los prescriptores”, se suspendió la ejecución de las siguientes etapas programadas a causa de la finalización del mencionado proyecto internacional que respaldaba las distintas tareas ^[23].

Desde entonces, aparentemente ningún otro proyecto fue formulado desde el nivel ministerial. En caso de que alguna iniciativa similar se hubiera generado en el núcleo de otras instituciones del país, ha ocurrido sin una difusión adecuada y sin realizar alguna forma de retroalimentación hacia los profesionales sanitarios respecto a la información obtenida.

Hace poco tiempo, un nuevo proyecto fue gestionado por nuestro grupo en el marco de una convocatoria nacional para subvenciones de investigación ^[25]. El denominado “Proyecto para la detección, evaluación y prevención de reacciones adversas causadas por medicamentos en pacientes hospitalizados en la ciudad de Quito”, cuyo título resumido es “Proyecto Farmacovigilancia–Quito”, busca contribuir con la experiencia local en el campo de la Farmacovigilancia y colaborar con el sistema nacional de salud, conforme lo establecido en el sustento legal actual.

Este Proyecto fue concebido considerando como premisa que en lugar de destinar en un primer momento todos los esfuerzos hacia la estructuración de un programa de alcance nacional, podría ser más favorable ejecutar investigaciones puntuales y realizar difusiones informativas periódicas, para así interesar en el tema a los profesionales y mejorar progresivamente sus conocimientos al respecto.

El Proyecto Farmacovigilancia–Quito utiliza aproximaciones metodológicas distintas a las empleadas en las iniciativas anteriores y concretamente está destinado a investigar RAM en el medio hospitalario ^[26]. Entre los estudios planificados dentro del proyecto, uno utilizará como estrategia el método de monitoreo intensivo intrahospitalario, con el objetivo de detectar casos incidentes de RAM predefinidas durante la estancia hospitalaria de los sujetos; y otro busca estimar la frecuencia de ingresos al servicio de urgencias relacionados con una RAM.

Adicionalmente, a partir de las observaciones primarias se ha previsto conducir subestudios sobre RAM específicas, con el diseño que sea más apropiado pero acorde a la factibilidad operativa que se posea.

Proyecto Farmacovigilancia–Quito: algunos resultados preliminares.

El protocolo general de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Central del Ecuador y adicionalmente por los Comités de Ética o Comités de Revisión Institucional, de las unidades hospitalarias que han autorizado la ejecución de las actividades: Hospital Eugenio Espejo (Ministerio de Salud Pública), Hospital Enrique Garcés (Ministerio de Salud Pública), Hospital Pablo Arturo Suárez (Ministerio de Salud Pública), Hospital Quito N°1 (Ministerio de Gobierno), Hospital Carlos Andrade Marín (Seguridad Social) y Hospital General FF.AA N° 1 (Ministerio de Defensa).

De la información obtenida durante las actividades de la fase piloto del Proyecto, ha sido posible obtener algunos datos preliminares sobre la frecuencia de RAM en el medio hospitalario. A continuación se resume parte de la misma.

Artículos Recibidos

Casos de reacciones adversas intrahospitalarias con interés docente

De las RAM intrahospitalarias observadas durante la fase piloto, la mayoría se utilizaron para capacitar al equipo de investigadores en el análisis de causalidad y correspondieron a cuadros con calificaciones posibles y probables. Sin embargo, dos motivaron su publicación por considerarse de particular interés docente^[27, 28]. La primera ocurrió en un paciente masculino de 50 años, con antecedentes de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal crónica, tratadas respectivamente con enalapril (10 mg BID) y minoxidil (5 mg BID), digoxina (0.25 mg QD) y carvedilol (25 mg QD); y hemodiálisis regular. El paciente fue intervenido quirúrgicamente por una enfermedad hemorroidal y durante el postoperatorio inmediato desarrolló un cuadro de arritmia cardíaca, con signos electrocardiográficos sugestivos de intoxicación digitálica; datos confirmados por los niveles plasmáticos de este fármaco. En las 24 horas posteriores a la suspensión de digoxina el paciente presentó progresivamente una evolución favorable^[27]. Este caso fue considerado de interés por dos motivos: primero, los médicos consideran a la intoxicación digitálica un problema común que puede presentarse en los pacientes y por lo tanto no llama su atención; en segundo lugar, corresponde a una RAM de tipo A y esto implica que podía ser prevenida^[1-3]. En este caso en particular la condición clínica del paciente (insuficiencia renal) y el consumo de carvedilol y enalapril (que incrementan la biodisponibilidad de digoxina), determinaban un riesgo basal incrementado para el apareamiento de la arritmia como evento adverso asociado a la digoxina. Para evitar cuadros similares, los médicos deben recordar que la polimedicación en pacientes portadores de múltiples patologías es un factor predisponente para el apareamiento de estos efectos indeseados.

El segundo caso correspondió a una mujer de 41 años, con antecedente de hipertensión arterial (tratada con amlodipino 10 mg QD) y que fue intervenida bajo anestesia regional intravenosa (200 mg de lidocaína al 0.5% sin epinefrina) para liberación de una vaina de tendón en su mano izquierda. Al final del procedimiento presentó súbitamente dificultad para deglutir y apnea, requiriendo intubación endotraqueal. Ante la sospecha de un bloqueo neuromuscular, se administró neostigmina, con lo cual el cuadro revirtió rápidamente. En la entrevista posterior se pudo determinar que no ocurrió una pérdida de la conciencia durante el fenómeno. El análisis de causalidad fue dudoso para los dos fármacos implicados (amlodipina y lidocaína). Una recuperación de datos posterior determinó la aparente administración inadvertida de un relajante muscular, para el cual la relación causal obtuvo una calificación de RAM probable, tanto por el tipo de cuadro como por la reversibilidad con la neostigmina. Adicionalmente, los efectos sobre la sinapsis neuromuscular de los otros dos fármacos habrían contribuido en el proceso^[28]. Este caso resultaba interesante porque las RAM relacionadas con medicaciones comúnmente utilizadas en anestesia, aunque son poco frecuentes pueden alcanzar una mortalidad cercana al 6%^[29] y solamente unos pocos casos de parálisis prolongada y debilidad muscular severa persistente han sido reportados con relajantes musculares^[30, 31]. Además, los errores en la administración de fármacos suelen ser uno de los motivos por los cuales ocurren RAM en el medio hospitalario^[32].

Insuficiencia renal aguda intrahospitalaria

Durante una experiencia piloto en el Hospital Quito N°1 destinada a identificar casos incidentes de insuficiencia renal aguda (IRA) intrahospitalaria inducida por medicamentos, se detectaron 13 casos (10 de sexo masculino y 8 mayores de 60 años) con información suficiente para evaluar la relación de causalidad [Torres A, Maldonado JC, Bustos S, Changoluisa E; datos no publicados].

La descripción detallada de esta serie de casos será motivo de un manuscrito específico. En resumen, la mayoría de los pacientes (10/13) tenían comorbilidades predisponentes para sufrir una falla renal inducida por medicamentos. En los casos detectados, el tiempo de estancia hospitalaria tuvo un rango comprendido entre 4 y 46 días. El debut de la IRA varió entre el primer día y los 24 días de hospitalización. El número de medicamentos administrados simultáneamente a estos pacientes durante su estancia hospitalaria varió entre dos y diez fármacos distintos. Antes de la detección de la IRA la mayoría recibieron al menos tres fármacos, de los cuales casi todos tenían potencial nefrotóxico.

El análisis para relación de causalidad de la IRA inducida por medicamentos^[33] fue calificado como probable principalmente para: aminoglucósidos (amikacina), inmunosupresores (ciclofosfamida, colchicina), medio de radiocontraste, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (enalapril), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ibesartán), AINEs (ketoprofeno), diuréticos (furosemida) y antibióticos (ciprofloxacina e imipenem). Ninguna de las relaciones causales pudo ser calificada como definitiva debido a que no ocurrieron reexposiciones a los fármacos sospechosos.

Artículos Recibidos

Ingresos hospitalarios potencialmente causados por reacciones adversas

Como parte de las actividades piloto, durante el mes de octubre del 2006 se investigaron un total de 93 pacientes ingresados en servicios clínicos (Medicina Interna, Cardiología, Neurología, Nefrología, Gastroenterología, Neumología, Hematología, Oncología) de los hospitales Eugenio Espejo (43.0%), Pablo Arturo Suárez (30.1%) y Quito N° 1 (26.9%).

Mediante un método similar al utilizado por otros autores [6, 34], todos los motivos y diagnósticos de ingreso fueron revisados sistemáticamente. Estos fueron cotejados con una lista predefinida de problemas potencialmente causados por medicamentos. Los procesos así fueron en un primer momento definidos como "diagnósticos potencialmente sospechosos de ser RAM".

La mayoría de los sujetos (52.7%) fueron de sexo masculino y la edad media del grupo total fue de 49.5 ± 18.7 años. La revisión de los diagnósticos de ingreso determinó que el 60.2% de los pacientes tenían cuadros susceptibles de corresponderse con una RAM. Luego de excluir los casos con evidencia de tratarse de otras causas alternativas, en 27 pacientes de sexo masculino y 16 de sexo femenino no pudo descartarse la participación de un medicamento consumido previamente a la hospitalización.

La mayoría de cuadros potencialmente inducidos por medicamentos y que motivaron una admisión hospitalaria, afectaron el sistema digestivo y metabólico (44.2%), cardiovascular (16.3%), neurológico (14.0%) y respiratorio (7.0%). Al momento se realiza la evaluación de causalidad correspondiente a los fármacos consumidos por los pacientes.

Sangrado digestivo alto posiblemente inducido por AINEs

El riesgo de hemorragia gastrointestinal inducida por AINEs ha sido objeto de varios estudios internacionales [35]. Sin embargo, la frecuencia de la enfermedad puede ser uno de los condicionantes para ejecutar investigaciones similares en el país. Para estimar la disponibilidad de casos susceptibles de participación en un estudio sobre el tema, se analizó los registros hospitalarios y expedientes clínicos en dos de los hospitales participantes en el Proyecto.

Sobre un total de 596 pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés durante el período comprendido entre enero y octubre del 2006, se identificaron un total de 29 casos (4.86%) de sangrado digestivo alto. La mayoría de estos pacientes fueron de sexo masculino (65.5%), la edad en el grupo total varió entre los 20 y 88 años, siendo el 41.3% mayores de 60 años. En 15 de los pacientes el origen del sangrado digestivo alto correspondió a motivos diferentes del uso de antiinflamatorios no esteroides (AINEs), principalmente presencia de vórices esofágicas. La posible relación entre el uso de AINEs y el apareamiento de úlcera gastroduodenal confirmada por endoscopia se encontró en el 2.34% de los sujetos estudiados. De forma similar, durante el mismo período de tiempo fueron ingresados en los Servicios de Medicina Interna y Gastroenterología del Hospital Eugenio Espejo un total de 49 pacientes con sangrado digestivo alto. En el 12.2% de los casos se identificó el antecedente de consumo de AINEs en los últimos 15 días.

La frecuencia de ingresos por sangrado digestivo alto/hemorragia gastrointestinal, ha permitido considerar la factibilidad de conducir en el medio un estudio específico para determinar el riesgo asociado con el consumo de AINEs.

Insuficiencia renal aguda inducida por medicamentos

Distintos fármacos pueden inducir una insuficiencia renal aguda (IRA) al afectar la hemodinámica renal (causa pre-renal), provocar un daño tisular (causa renal) o por obstrucción intratubular (causa post-renal) [36].

Con el objetivo de estimar la frecuencia de antecedentes respecto a un consumo reciente de medicamentos en los pacientes con IRA al momento de su hospitalización, se estudiaron de forma consecutiva 83 pacientes (78% de sexo masculino; edad media 66 ± 18 años) admitidos en el Hospital Quito N°1.

Se definió como portadores de IRA cuando presentaban niveles de creatinina plasmática mayores o iguales a 1.3 mg/dL al momento del ingreso y que posteriormente mostraron una reversibilidad en la cifra de azoados. Para todos los casos se obtuvo información sobre varios factores de riesgo (condiciones clínicas predisponentes) y el consumo de medicamentos durante los últimos 15 días.

Artículos Recibidos

En el 84,3% de los pacientes se identificaron condiciones clínicas predisponentes y el 71,4% tenían antecedentes de exposición reciente a medicamentos. Los fármacos más frecuentemente consumidos fueron los IECAs/ARA-II (24,1%), AINEs (22,4%), AAS (13,7%), diuréticos (12,1%) y otros antihipertensivos (5,2%); todos los cuales poseen mecanismos de acción que alteran los sistemas de autorregulación de flujo a nivel renal o reducen el volumen de perfusión. El análisis de los datos obtenidos al inicio de este trabajo, motivaron la ejecución simultánea de un primer estudio de casos (n=58) y controles (n=164), cuyos resultados han sido parcialmente difundidos en un evento científico ^[37].

Comentario final

En el Ecuador existe desde 1990 el marco legal para conducir actividades relacionadas con la Farmacovigilancia, pero hasta el momento un programa regular no ha logrado consolidarse. Prácticamente no se han realizado estudios específicos sobre el tema y las publicaciones son demasiado escasas. Esto condiciona que la experiencia sea pobre y que se desconozca la frecuencia del problema en el medio local. Además, en el Ecuador la formación académica en Farmacoterapéutica no alcanza niveles ideales; en la mayoría de Facultades de Medicina la docencia se mantiene demasiado centrada en Farmacología Básica, existen irregularidades en la Educación Médica Continuada, no hay un buen desarrollo de la investigación (especialmente la concerniente a los medicamentos) y existe una presión comercial de la industria farmacéutica prácticamente a todo nivel. De ahí que las distorsiones en los conocimientos de los profesionales sanitarios pueden ir más allá de los principios más básicos del uso racional de medicamentos y sus percepciones pueden ser erróneas respecto a la (in)seguridad de los fármacos y las finalidades de la Farmacovigilancia.

Los resultados principales del Proyecto Farmacovigilancia-Quito se prevé estarán disponibles a partir del mes de febrero del 2008, fecha efectiva de cierre para las actividades propuestas y a partir de la cual se deberá gestionar una continuidad de las tareas. Hasta el momento su ejecución ha encontrado como principales dificultades: la falta de profesionales interesados en la línea, el temor infundado de considerar a los estudios como auditorías médicas, restricciones en el acceso a informaciones consolidadas de los hospitales, deficiencias en la disponibilidad de información relevante (durante la captura de datos), burocracia (que redirige el tiempo útil del equipo de investigadores hacia tareas administrativas y gestión de documentos) y otras menores de tipo operativo.

A pesar de lo anterior, su ejecución es un paso más para el desarrollo de la Farmacovigilancia en el país, algunos datos preliminares son interesantes y revelan la posibilidad de conducir estudios destinados a evaluar distintos aspectos relacionados con las RAM. Es de esperar que sus resultados también sirvan para la planificación y desarrollo de actividades subsiguientes en esta línea de investigación e incluso sobre el uso adecuado de los medicamentos.

Agradecimiento

El "Proyecto para la detección, evaluación y prevención de reacciones adversas causadas por medicamentos en pacientes hospitalizados en la ciudad de Quito" [Proyecto Farmacovigilancia – Quito] se ejecuta con un convenio de financiamiento entre la Universidad Central del Ecuador y el Consejo Nacional de Educación Superior (CONESUP).

Referencias Bibliográficas

1. Laporte JR, Capellà D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento. Segunda edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 95–109.
2. Rawlins MD. Clinical pharmacology: adverse reactions to drugs. *BMJ* 1981; 282: 974–76.
3. Laporte JR. Efectos adversos de los medicamentos: la parte oculta del tímpano. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 101–02.
4. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–59.
5. Serrano VG. Eficacia, efectividad y falla terapéutica de los medicamentos. *Rev Fac Cien Med (Quito)* 2006; 31: 5–9.
6. Ibañez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf* 1991; 6: 450–59.
7. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–19.
8. Cahn T. Adverse reactions to drugs as cause of admissions to a general teaching hospital in Hong Kong. *Drug Safety* 1992; 7: 235–40.

Artículos Recibidos

Referencias Bibliográficas (Continuación)

9. Laporte JR, Capellà D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento. Segunda edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 95–109.
10. Imbs JL, Pouyanne P, Aramburu F, et al. Iatrogenie medicamenteuse: estimation de sa prevalence dans les hôpitaux publics français. *Thérapie* 1999; 54: 21–27.
11. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–05.
12. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998; 316: 1295–98.
13. Laporte JR. Reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 536–38.
14. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet* 1998; 351: 1200–01.
15. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962; 1: 45.
16. Figueiras A, Tato F, Fontaiñas J, Gestal-Otero JJ. Influence of physicians attitudes on reporting adverse drug events: a case-control study. *Med Care* 1999; 37: 809–14.
17. Mann RD. Prescription event monitoring – recent progress and future horizons. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 195–201.
18. Kaufman D, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug-induced disease. *Lancet* 2000; 356: 1339–43.
19. Capellà D, Pedrós C, Vidal X, Laporte JR. Case-population studies in pharmacoepidemiology. *Drug Saf* 2002; 25: 7–19.
20. Coêlho HL. Farmacovigilância: um instrumento necessário. *Cad Saúde Pública* 1998; 14: 871–75.
21. González JC. Contribution of Latin America to Pharmacovigilance. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1394–99.
22. Maldonado JC. "Farmacovigilancia: ¿Qué pasa con su desarrollo en el Ecuador?". *Boletín Ecuatoriano de Salud Pública y desarrollo de áreas de salud* 2000; (5): 15–30.
23. Hernández F. Farmacovigilancia en el Ecuador. *Los Medicamentos* 1997; 2 (5): 9–12.
24. Maldonado JC. Actividades Sistemáticas sobre Farmacovigilancia. Primera Fase: "Capacitación e Integración de los Prescriptores en el Programa Regional de Farmacovigilancia". Informe Final. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud: Proyecto "Apoyo a la Política Nacional de Medicamentos y Desarrollo de Servicios Farmacéuticos en la Zona Austral y Sur del Ecuador" (Ecuador/OPS-OMS/Holanda). ECU/EDV/INF.99.22. Quito, octubre de 1999; 70 páginas.
25. Maldonado JC. Farmacovigilancia y reacciones adversas a medicamentos: reporte de conocimientos y actitudes en una muestra de médicos. *Rev Fac Cien Med (Quito)* 2004; 29 (1): 46–53.
26. Maldonado JC, Santos F, Torres A, et al. "Proyecto para la detección, evaluación y prevención de reacciones adversas causadas por medicamentos en pacientes hospitalizados en la ciudad de Quito" [Proyecto Farmacovigilancia – Quito]. Centro de Biomedicina, Universidad Central del Ecuador, Consejo Nacional de Educación Superior. Protocolo General de Investigación. Quito: Unidad de Farmacología, Centro de Biomedicina, 2006.
27. Laporte JR. Farmacovigilancia en el hospital. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento. Segunda edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 219–31.
28. Torres AF, Quishpe I, Silva M. Reacción adversa a digoxina en un paciente con insuficiencia renal crónica. *Rev Fac Cien Med (Quito)* 2006; 31: 46–47.
29. Santos F, de la Torre K, Pérez L. Parálisis respiratoria posterior a anestesia regional intravenosa. *Rev Fac Cien Med (Quito)* 2006; 31: 43–45.
30. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316: 1511–14.
31. Gooch JL, Suchyta MR, Balbierz JM, Petajan JH, Clemmer TP. Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction blocking agents. *Crit Care Med* 1991; 19: 1125–31.
32. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JF, Coursin DB. Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994; 78: 772–74.
33. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Scheider J, Leape LL. Relationship between medication errors and adverse drug reactions. *J Gen Intern Med* 1995; 10: 199–205.
34. Lanctôt KL, Naranjo CA. Comparison of the Bayesian approach and a simple algorithm for assessment of adverse drug events. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 692–98.
35. Arnau JM, Camps A, Curull V, Muñoz R, Laporte JR. Programa de detección de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. Métodos y resultados de la fase piloto. *Med Clin (Barc)* 1984; 82: 433–37.
36. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J, Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337: 85–89.
37. Wang AYM, Lai KN. Drug-induced renal diseases. *Adverse drug reaction bulletin* 1994; 168: 635–38.
38. Maldonado JC, Torres AF, Bustos S, Changoluisa E. Insuficiencia renal aguda inducida por medicamentos [disertación]. XIII Reunión del Drug Utilization Research Group – Latin America (DURG-LA), XV Reunión del GAPURMED: La Plata – Argentina, Octubre de 2006.